



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/135, 47/40, 47/26, 9/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/36065</p> <p>(43) 国際公開日 1999年7月22日(22.07.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00152</p> <p>(22) 国際出願日 1999年1月19日(19.01.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/8045 1998年1月19日(19.01.98) JP</p> <p>(71) 出願人 吉富製薬株式会社(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 酒井 淳(SAKAI, Atsushi) 藤居 恒雄(FUJII, Tsuneo) 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 吉富工場内 Fukuoka, (JP) 樹田ルミ子(MASUDA, Rumiko) 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 九州研究所内 Fukuoka, (JP)</p>		<p>三品 正(MISHINA, Tadashi) 千葉健治(CHIBA, Kenji) 〒358-0026 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 東京研究所内 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開；補正書受領の際には再公開される。</p>
<p>(54)Title: MEDICINAL COMPOSITIONS</p> <p>(54)発明の名称 医薬組成物</p> <p>(57) Abstract Medicinal compositions being usable as solutions comprising 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof and cyclodextrins as stabilizers optionally together with saccharides and being useful in inhibiting rejection reactions against bone marrow transplantation, immunotherapy for maintaining the same, or treating autoimmune diseases.</p>		

(57)要約

本発明は、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩および安定化剤としてシクロデキストリン類、必要に応じてさらに糖類からなる液剤として処方しうる、臓器または骨髄移植に対する拒絶反応の抑制もしくはその維持免疫療法または自己免疫疾患の処置に有用な医薬組成物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	HR	クロアチア		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IN	インド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CN	中国			NZ	ニュー・ジーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		

明細書

医薬組成物

技術分野

本発明は、活性成分として2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する医薬組成物およびキット用組成物に関する。さらに詳しくは、臓器（腎臓、肝臓、心臓、小腸等）または骨髄移植時の拒絶反応の抑制もしくはその維持免疫療法または自己免疫疾患の処置に適した、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩に安定化剤としてシクロデキストリン類を配合したことを特徴とする液剤として処方しうる医薬組成物に関する。

背景技術

2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、たとえば、国際公開WO 94/08943号公報により臓器または骨髄移植における拒絶反応の抑制剤として、また乾癬、ベーチェット病等の様々な自己免疫疾患およびリウマチ疾患の治療薬として有用であることが知られている。

上記化合物は、経口投与用製剤として開発されているが、臓器または骨髄移植時の拒絶反応の抑制剤として使用する場合、できるだけ速やかに効果を発揮させるためには移植直後に投与することが望ましいが、患者の状態から経口投与は困難であるため、注射によらなければならない。また、上記化合物をベーチェット病等の眼疾患に使用する場合、点眼液として適用する必要がある。

上記国際公開WO 94/08943号公報には、該化合物を注射剤として調製することが記載されており、そのための溶解剤としてポリエチレングリコールおよびエタノールを用いることが開示されている。しかしながら、ポリエチレングリコールは局所刺激性や溶血性等の好ましくない作用を有するため、その使用には問題がある。また、エタノールも局所刺激性のため、注射剤の処方には適さない。

さらに、国際公開WO 97/24112号公報には、上記化合物の外用剤として、界面活性剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を溶解補助剤として用いた該化合物の点眼剤が記載されている。

上記化合物、特に2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1,3-ジオール塩酸塩(以下、本明細書を通して本化合物ともいう)を蒸留水に溶解した場合、その水溶液は溶血性に加え、本化合物自身も界面活性作用によって泡立ちが生じたり、本化合物が水溶性であるにもかかわらず、本化合物特有の溶解機序の影響により特定の濃度において水溶液中に本化合物の結晶の析出が認められるという問題点があった。また、注射剤や点眼剤等の液剤に通常使用される添加剤として、塩化ナトリウム等の等張化剤および/またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の溶解補助剤あるいはポリビニルピロリドン等の粘稠剤を配合した本化合物の水溶液においても、溶血性、泡立ち、あるいは結晶析出が認められるといった前記問題点を有し、いずれも満足のいくものではなかった。

特開平7-316065号公報には溶血性および局所刺激性を軽減させたシクロデキストリンを含有するFR901469物質製剤が、特開平7-228532号公報には難水溶性薬剤の水溶解性および水安定性を高めたシクロデキストリンを含有する水性液剤がそれぞれ開示され、また、特開昭51-133960号公報には発泡した工業用界面活性剤水溶液にシクロデキストリンを添加することを特徴とする界面活性剤によって生じた泡の消泡方法が開示されている。

発明の開示

上記の状況を鑑み、本発明者等は、溶血性等の副作用や局所刺激性が少なく、しかも消泡性に優れ、有効成分化合物が結晶として析出することのない注射剤や点眼剤等の液剤とすることができる2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する医薬組成物を得るべく、種々研究を重ねた結果、シクロデキストリン類を配合することにより、その目的が達成されることを知り、本発明を完成した。

すなわち、本発明は2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プ

ロバン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩にシクロデキストリン類を配合することを特徴とする、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、局所刺激性が少なく、しかも消泡性に優れ、有効成分化合物が結晶として析出しない液剤に適した医薬組成物を提供するものである。本発明では2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロバン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩に安定化剤としてシクロデキストリン類を配合することにより、前記したすべての問題点が同時に解決されることが特徴であり、とりわけ消泡性に優れ、かつ有効成分化合物が結晶として析出しない液剤が得られることが特徴である。本発明はまた、該組成物に、さらに単糖類、二糖類または糖アルコールから選ばれる糖類を配合することによって、局所刺激性が一層改良された液剤組成物が得られることも見出した。

本発明の医薬組成物は、活性成分として2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロバン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩および安定化剤としてシクロデキストリン類、所望により、さらに糖類からなる。

本発明はまた、シクロデキストリン類を含有する有効成分化合物の結晶析出が防止された医薬組成物、シクロデキストリン類を含有する医薬組成物中の有効成分化合物の結晶析出防止剤、および医薬組成物中の有効成分化合物の結晶析出が防止された薬剤を調製するためのシクロデキストリン類の使用を提供する。

本発明の医薬組成物における活性成分である2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロバン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、国際公開WO 94/08943号公報に記載された方法によって製造される。好ましい化合物は、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロバン-1, 3-ジオール塩酸塩である。その他の酸付加塩として、臭化水素酸塩、硫酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。

2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロバン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩の配合量は、組成物の全重量に対して0.

0.1～20重量%、特に0.1～10重量%が好ましい。

本発明で使用するシクロデキストリン類とは、天然シクロデキストリン、分岐シクロデキストリン、アルキルシクロデキストリンまたはヒドロキシアルキルシクロデキストリンであり、具体的には α -シクロデキストリン〔例えば、商品名：セルデックスA-100（日本食品化工（株）製）〕、 β -シクロデキストリン〔例えば、商品名：セルデックスB-100（日本食品化工（株）製）〕、 γ -シクロデキストリン〔例えば、商品名：セルデックスG-100（日本食品化工（株）製）〕、ドデカキス-2，6-O-メチル- α -シクロデキストリン、テトラデカキス-2，6-O-メチル- β -シクロデキストリン、ヘキサデカキス-2，6-O-メチル- γ -シクロデキストリン、テトラデカキス-2，6-O-エチル- β -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル基によって部分的にエーテル化された α -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル基によって部分的にエーテル化された β -シクロデキストリン（HP- β -CyD）〔例えば、商品名：セルデックスHP- β -CD（日本食品化工（株）製）〕、またはグルコースやマルトースが α -1，6-グルコシド結合した分岐 α -シクロデキストリンもしくは分岐 β -シクロデキストリン等があげられる。これらシクロデキストリンの配合量は、上記活性成分1重量部に対して1～50重量部、特に10～30重量部が好ましい。

本発明で使用する糖類としては、単糖類、二糖類または糖アルコールから選ばれ、具体的にはブドウ糖、果糖、D-マルトース、乳糖、白糖（ショ糖）、D-マンニトール、D-キシリトール、D-ソルビトールが挙げられ、これらは1種または2種以上で配合することができる。これら糖類の配合量は、2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容する酸付加塩1重量部に対して1～100重量部、特に5～80重量部が好ましい。

2-アミノ-2-〔2-（4-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-1，3-ジオールまたはその医薬上許容する酸付加塩（特に塩酸塩）は水溶液にした場合、0.01～20重量%の濃度では泡立ちが観察され、かつ溶血性および局所刺激性を示す。また、本化合物は0.1重量%より高濃度の水溶液にした場合ミセルを形成すること

により溶解し、一方、0.05重量%より低濃度の水溶液ではミセルを形成することなく溶液として溶解するという本化合物特有の溶解機序を有するが、この特異な溶解機序の影響によって0.05～0.1重量%の濃度の水溶液では結晶の析出が認められる。当該水溶液にシクロデキストリン類を配合することにより、ミセル形成に基づく結晶析出を抑制するばかりではなく、泡立ち、溶血性および局所刺激性といった問題点も同時に解決できることが本発明の特徴である。

本発明の医薬組成物の製剤形態は、液剤であって、具体的には注射剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、点滴用剤、経口投与用液剤、吸入剤用液剤、ローション用液剤等であり、好ましくは、注射剤（静脈用、皮下用、筋肉内用等）、点眼剤、点滴用剤である。これらの製剤形態は、適応症、その症状、患者の性別・年齢、適用場所等によって好適に選択され、当業者に公知の方法で製剤化される。

本発明の医薬組成物は、液剤製剤完成品として市販に供することもできるし、活性成分等含有粉末または凍結乾燥品と溶解液とのキットとして市販に供することもできる。たとえば、活性成分の2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩（特に塩酸塩）を精製水に溶解して得た溶液を無菌濾過後、バイアル瓶に充填し、次いで真空凍結乾燥して凍結乾燥品とする。一方、溶解液として本発明にて用いるシクロデキストリン類および必要に応じて糖類を蒸留水に溶解した水溶液を調製する。前記凍結乾燥品は当該溶解液にて用時溶解するとよい。これら溶解液は、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩に対し、5倍量から2000倍量（重量部）用いる。ここで、蒸留水とは、注射剤の場合、注射用蒸留水が好ましい。前記凍結乾燥品は、通常バイアル瓶に充填され、窒素置換後、ゴム栓にて封栓し、アルミシールを施すことによって、室温でそのまま長期間保存が可能となる。なお、シクロデキストリン類および必要に応じてさらに添加される糖類は、上記のように溶解液に配合する代りに、活性成分の2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩と一緒に凍結乾燥品に含有させておくこと

もできる。シクロデキストリン類の配合量は、上記活性成分 1 重量部に対して 1 ～ 50 重量部、特に 10 ～ 30 重量部が好ましい。また、必要に応じてさらに添加される糖類は上記活性成分 1 重量部に対して 1 ～ 100 重量部、特に 5 ～ 80 重量部が好ましい。

本発明の医薬組成物中には、上記成分の他に、例えば溶剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、抗酸化剤、増粘剤、界面活性剤、保存剤、保湿剤、芳香剤および着色剤等も適宜配合することもでき、これら添加物は、本発明の組成物を製剤化する際に、配合することもでき、上記キット製剤において用時溶解するための溶解液に添加しておくこともできる。

本発明の医薬組成物は、液剤として、特に、臓器または骨髄移植後の拒絶反応の抑制やその維持免疫療法、ベーチェット病またはおどろ膜炎等の眼疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびアレルギー性皮膚炎を含む皮膚炎の治療等に使用し得る。さらに詳細には、本発明の医薬製剤は、従来経口製剤で行われていた各種適応症（臓器または骨髄移植における免疫抑制、各種自己免疫疾患、各種アレルギー疾患等）の予防または治療に用いることができる。

すなわち、本発明の組成物は、液剤として器官または組織の移植（たとえば、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨髄、角膜、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、脂肪髄、十二指腸、皮膚、膵島細胞等の移植、異種移植を含む）に対する抵抗または拒絶反応、骨髄または小腸移植による移植片対宿主（GvH）病、自己免疫性疾患、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、II型成人発症型糖尿病、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、手掌足底膿疱症、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎等、ならびに病原体微生物による感染症の治療および予防に使用できる。また、炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、ならびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、たとえば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、偏平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加

症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも使用できる。本発明組成物は、より特定のには脱毛を予防し、毛芽を形成し、および／または毛髪を発生させ、かつ成長させることによって、女性型もしくは男性型脱毛症または老年性脱毛症の治療のような毛髪の回復を行うのに使用できる。

本発明の組成物は呼吸器疾患、たとえばサルコイドーシス、肺繊維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、たとえば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（たとえば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも適用可能である。本発明組成物は虚血に関連した肝障害の治療にも使用できる。さらに、特定の眼疾患、たとえば結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連したブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。

本発明組成物は、また、粘膜もしくは血管の炎症〔たとえば、ロイコトリエン B₄ 媒介疾患、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓病に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（たとえば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、壊死性大腸炎〕、熱性熱傷に関連した腸損傷の予防または治療にも使用できる。本発明組成物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒性症候群および糖尿病性ネフロパシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神経根症から選択される神経病；甲状腺機能亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；純粹赤血球無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、顆粒球減少症および赤血球生成欠如のような血液の病気；骨粗鬆症のような骨の病気；サルコイドーシス、肺繊維症および特発性間質性肺炎のような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性敏感症および皮膚 T 細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ペグネル肉芽腫およびシェーグレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒性症候群；な

らびに筋ジストロフィーの治療または予防でも使用できる。

本発明組成物は腸の炎症／アレルギー、たとえばC o e l l i a c病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎；ならびに食品に関連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹の予防または治療にも適している。

本発明の医薬組成物における活性成分である2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有することから、本発明組成物は免疫原性疾患（たとえば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死（たとえば、毒素、ウィルス性肝炎、ショックまたは酸素欠乏による壊死）、B型ウィルス性肝炎、非A型／非B型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に使用できる。

本発明組成物はまた、抗菌剤用組成物としても使用でき、したがって病原体微生物等による病気の治療に使用することができる。さらに、本発明組成物は悪性関節リウマチ、アミロイドーシス、劇症肝炎、シャイ・ドレーガー症候群、膿疱性乾癬、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、W e g e n e r肉芽腫、活動性慢性肝炎、E v a n s症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性卵巣炎、寒冷血球凝集素症、発作性寒冷血色素尿症、悪性貧血、成人性T細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。

本発明の組成物は、場合によっては他の免疫抑制剤、ステロイド剤（プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン等）または非ステロイド性抗炎症薬等と一緒に使用することができる。他の免疫抑制剤として特に好ましいものは、アザチオプリン、ブレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミゾ

リビン、ミコフェノール酸 2-モルホリノエチルエステル、シクロスポリン、ラバマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイドおよび OKT-3 から選択される。

本発明の組成物は、適応症、その症状、患者の性別・年齢、適用場所等により異なり得るが、本化合物等活性成分を 0.00001～20 重量%、好ましくは 0.0001～10 重量%含むものを、1 日に 1 回または数回（例えば、2 回～5 回）に分けて適用することにより、臨床上好ましい効果を示し得る。

発明を実施するための最良の形態

以下実施例、比較例および実験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

以下の実施例において、特に記載のない限り、割合はすべて重量に基づき、w/v%を示す。なお、実施例中、本化合物とは 2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオール塩酸塩を意味することは上記した通りである。

実施例 1

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.1%
α -シクロデキストリン（商品名：セルデックス A-100）	1.0%
D-マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

実施例 2

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物	0.1%
2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化された β -シクロデキストリン（商品名：セルデックス HP- β -CD）	1.0%
D-マンニトール	5.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

実施例 3

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物 0.1%

α -シクロデキストリン（商品名：セルデックスA-100） 1.0%

上記組成物を注射用蒸留水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る）にて溶解させ、無菌濾過後、全量 10 ml をバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤とする。

実施例 4

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物 0.1%

2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化された β -シクロデキストリン（商品名：セルデックスHP- β -CD） 1.0%

上記組成物を注射用蒸留水（必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る）にて溶解させ、無菌濾過後、全量 10 ml をバイアル瓶に充填し、常法に従い凍結乾燥し、注射剤とする。

実施例 5

下記組成の本化合物含有注射剤を製造する。

本化合物 0.1%

2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化された β -シクロデキストリン（商品名：セルデックスHP- β -CD） 2.0%

塩化ナトリウム 0.9%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

実施例 6

下記組成の本化合物含有点眼剤を製造する。

本化合物 0.1%

α -シクロデキストリン（商品名：セルデックスA-100） 1.0%

D-マンニトール 5.0%

上記組成物を滅菌精製水にて溶解させ、全量10mlの点眼剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

実施例 7

下記組成の本化合物含有点眼剤を製造する。

本化合物 0.1%

2-ヒドロキシプロピルによって部分的にエーテル化された β -シクロデキストリン (商品名: セルデックスHP- β -CD) 1.0%

D-マンニトール 5.0%

上記組成物を滅菌精製水にて溶解させ、全量10mlの点眼剤とする。必要に応じ、保存剤等通常の添加剤を配合し得る。

比較例 1

本化合物 0.1%

本化合物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

比較例 2

本化合物 0.1%

塩化ナトリウム 0.9%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

比較例 3

本化合物 0.1%

マンニトール 5.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

比較例 4

本化合物 0.1%

マンニトール 5.0%

ラウリル硫酸ナトリウム 1.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量10mlの注射剤とする。

比較例 5

本化合物	0.1%
マンニトール	5.0%
ポリソルベート 80	1.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。

比較例 6

本化合物	0.1%
マンニトール	5.0%
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 (HCO-60)	1.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。

比較例 7

本化合物	0.1%
マンニトール	5.0%
ポリビニルピロリドン 12PF	1.0%

上記組成物を注射用蒸留水にて溶解させ、全量 10 ml の注射剤とする。

実験例 1 : 溶血性試験

実施例 1 および 2 の製剤に対して、薬安第 2 号（注射剤の局所障害性に関する試験法（案）、昭和 54 年 1 月 12 日厚生省薬務局安全課）に従い試料溶液を調製し、イングロット（Ingdot）らの方法（Biochem. Pharmacol. 第 17 巻 269 頁 1968 年）により 540nm での吸光度を測定した結果、実施例 1 および 2 の製剤は、有意に溶血性が低減されていることが判った。これに対し、比較例 1 ~ 7 の製剤は溶血性を示した。

実験例 2 : 局所刺激性試験

実施例 1 の製剤について、5 週齢の LEW ラットに 5 日間反復静脈内投与し、尾の腫脹率 $\{ (薬物投与群の尾の直径 - コントロールの尾の直径) \div コントロールの尾の直径 \times 100 \}$ を指標とし局所刺激性の有無を確認した結果、実施例 1 では 0 % となり、実施例 1 の製剤は、局所刺激性を示さないことが判った。

実験例 3 : 結晶析出性試験

実施例 1 および 2 の製剤を無菌濾過後、アンプルに充填・熔封し、121℃で20分間加熱滅菌して全量2mlの注射剤を調製した。これら製剤について、室温で1週間静置させた結果、実施例 1 または 2 の製剤は結晶の析出は観察されないことが判った。また、実施例 1 または 2 の製剤を冷蔵庫中で1週間静置させた結果、いずれの製剤も結晶の析出はみられないことが判った。これに対し、比較例 1、2、3、4 および 7 の製剤は室温下および冷蔵下のいずれにおいても結晶の析出が認められた。

実験例 4 : 泡立ち試験

アンプルを正立させた後、側立させ、次いで正立させる操作を1回とし、実施例 1 および 2 の製剤について、この操作を10回繰り返した結果、実施例 1 および 2 の製剤は生じた泡立ちが1分以内に消失し、消泡時間が著しく短いことが判った。これに対し、比較例 1～7 の製剤は生じた泡立ちが全て5分以上消失しなかった。

産業上の利用可能性

2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩に安定化剤としてシクロデキストリン類を配合することにより、製剤化が容易で、かつ溶血性等の副作用が軽減され、局所刺激性が少なく、しかも消泡性に優れ、有効成分化合物の結晶析出を防止する2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩を含有する液剤に適した医薬組成物が提供される。この組成物に糖類を配合すると一層局所刺激性が低減される。

本出願は、日本で出願された平成 10 年特許願第 8045 号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 活性成分として2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩および安定化剤としてシクロデキストリン類を含む医薬組成物。
2. シクロデキストリン類が天然シクロデキストリン、分岐シクロデキストリン、アルキルシクロデキストリンまたはヒドロキシアリールシクロデキストリンである請求の範囲1に記載の医薬組成物。
3. シクロデキストリン類が、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩1重量部当たり1~50重量部配合してなる請求の範囲1に記載の医薬組成物。
4. 糖類を含有してなる請求の範囲1に記載の医薬組成物。
5. 糖類が単糖、二糖類および糖アルコールから選ばれる請求の範囲4に記載の医薬組成物。
6. 糖類がD-マンニトール、ブドウ糖、D-キシリトール、D-マルトース、D-ソルビトール、乳糖、果糖および白糖から選ばれる1種または2種以上である請求の範囲4または5に記載の医薬組成物。
7. 糖類が、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩1重量部当たり1~100重量部含有される請求の範囲4に記載の医薬組成物。
8. 活性成分の結晶析出を防止する請求の範囲1に記載の医薬組成物。
9. 活性成分が組成物中に0.05~0.1重量%含有され、該活性成分1重量部に対してシクロデキストリン類を1~50重量部含有する請求の範囲1または8に記載の医薬組成物。
10. シクロデキストリン類を含有する、医薬組成物中の有効成分化合物の結晶析出が防止された医薬組成物。
11. シクロデキストリン類を含有する医薬組成物中の有効成分化合物の結晶析出防止剤。

12. 有効成分化合物が水溶液の形態である請求の範囲 11 に記載の結晶析出防止剤。
13. 溶血性を軽減し、局所刺激性の少ない消泡性に優れた請求の範囲 1 に記載の医薬組成物。
14. 凍結乾燥品の 2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩と、シクロデキストリン類を含有する水溶液を含む溶解液からなるキット用組成物。
15. 2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩とシクロデキストリン類を含有する凍結乾燥品と蒸留水を含む溶解液とからなるキット用組成物。
16. シクロデキストリン類が、2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩 1 重量部当たり 1～50 重量部含有される請求の範囲 14 または 15 に記載のキット用組成物。
17. 糖類が凍結乾燥品もしくは溶解液のいずれか、または両方に配合されている請求の範囲 14 または 15 に記載のキット用組成物。
18. 糖類が 2-アミノ-2-〔2-(4-オクチルフェニル)エチル〕プロパン-1, 3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩 1 重量部当たり、1～100 重量部含有される請求の範囲 17 に記載のキット用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ A61K31/135, A61K47/40, A61K47/26, A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K31/135, A61K47/40, A61K47/26, A61K9/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/06068, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 29 February, 1996 (29. 02. 96), Full text & EP, 778263, A1	1-9, 12-18
A	WO, 94/08943, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 28 April, 1994 (28. 04. 94), Full text & EP, 627406, A1 & US, 5604229, A	1-9, 12-18
A	JP, 7-316065, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 5 December, 1995 (05. 12. 95), Particularly abstract (Family: none)	1-9, 12-18
A	JP, 58-148816, A (Nippon Zenyaku Kogyo K.K.), 5 September, 1983 (05. 09. 83), Particularly page 1, left column (Family: none)	1-9, 12-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
5 April, 1999 (05. 04. 99)Date of mailing of the international search report
11 May, 1999 (11. 05. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00152

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-213757, A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 August, 1993 (24. 08. 93), Particularly abstract & EP, 472327, A1	1-9, 12-18
A	JP, 6-16547, A (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 January, 1994 (25. 01. 94), Particularly abstract (Family: none)	1-9, 12-18
A	JP, 7-228532, A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 August, 1995 (29. 08. 95), Particularly abstract & EP, 621036, A1 & US, 5605892, A	1-9, 12-18
A	JP, 8-175985, A (Lion Corp.), 9 July, 1996 (09. 07. 96), Particularly abstract (Family: none)	1-9, 12-18
P, X	WO, 98/03162, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 29 January, 1998 (29. 01. 98), Full text (Family: none)	1-9, 12-18
X	EP, 335545, A2 (UNIVERSITY OF FLORIDA), 27 August, 1989 (27. 08. 89) & JP, 2-9825, A & US, 4983586, A & US, 5017566, A & US, 5024998, A	10, 11
X	JP, 63-253022, A (Nitto Denko Corp.), 20 October, 1988 (20. 10. 88) (Family: none)	10, 11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00152

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of inventions as set forth in claims 1 to 9 and 12 to 18 aims at using 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof as the essential active ingredient and not only suppressing crystallization thereof but also relieving foaming and the inherent hemolytic nature and local pungency of the compound by using together cyclodextrins as stabilizers. In contrast, the groups of inventions as set forth in claims 10 and 11 aims at preventing crystallization of indefinite active compounds by adding cyclodextrins.

Such being the case, the group of inventions as set forth in claims 1 to 9 and 12 to 18 and the group of inventions as set forth in claims 10 and

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00152

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K31/135, A61K47/40, A61K47/26, A61K9/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K31/135, A61K47/40, A61K47/26, A61K9/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/06068, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 29. 02. 96、公報全文、 & EP, 778263, A1	1-9, 12-18
A	WO, 94/08943, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 28. 04. 94、公報全文、 & EP, 627406, A1 & US, 5604229, A	1-9, 12-18
A	JP, 7-316065, A (藤沢薬品工業株式会社) 5. 12月. 1995 (05. 12. 95)、 特に、要約、(ファミリーなし)	1-9, 12-18
A	JP, 58-148816, A (日本全薬工業株式会社) 5. 9月. 1983 (05. 09. 83)、 特に、第1頁左欄、(ファミリーなし)	1-9, 12-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ ハテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一ハテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 04. 99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-213757, A(千寿製薬株式会社) 24. 8月. 1993(24. 08. 93)、 特に、要約、 & EP, 472327, A1	1-9, 12-18
A	JP, 6-16547, A(わかもと製薬株式会社) 25. 1月. 1994(25. 01. 94)、 特に、要約、(ファミリーなし)	1-9, 12-18
A	JP, 7-228532, A(千寿製薬株式会社) 29. 8月. 1995(29. 08. 95)、 特に、要約、 & EP, 621036, A1 & US, 5605892, A	1-9, 12-18
A	JP, 8-175985, A(ライオン株式会社) 9. 7月. 1996(09. 07. 96)、 特に、要約、(ファミリーなし)	1-9, 12-18
P, X	WO, 98/03162, A1(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 29. 01. 98、公報全文、(ファミリーなし)	1-9, 12-18
X	EP, 335545, A2(UNIVERSITY OF FLORIDA) 27. 08. 89 & JP, 2-9825, A & US, 4983586, A & US, 5017566, A & US, 5024998, A	10, 11
X	JP, 63-253022, A(日東電工株式会社) 20. 10月. 1988(20. 10. 88) (ファミリーなし)	10, 11

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至9及び12乃至18記載の発明は、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパノン-1,3-ジオール又はその医薬上許容しうる酸付加塩を必須の有効成分とし、これに安定化剤としてシクロキストリン類が含まれることで、結晶析出を抑制するばかりでなく、泡立ちや該化合物が固有の溶血性及び局所刺激性の緩和をはかることを目的としているのに対して、請求の範囲10及び11記載の発明は、シクロキストリン類を含有させることによって、不特定の有効成分化合物の結晶析出防止をはかることを目的とするものである。

したがって、請求の範囲1乃至9及び12乃至18記載の発明と請求の範囲10及び11記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった

THIS PAGE BLANK (USPTO)